

# HPV-DNA 联合 HPV-E6 蛋白检测在宫颈癌筛查中的价值

张建华, 赵宗霞, 张 瑾

(西安医学院第二附属医院 妇产科, 陕西 西安, 710038)

**摘要:** **目的** 探讨 HPV-DNA 联合 HPV-E6 蛋白检测用于筛查宫颈癌的价值。**方法** 选取近期来我院门诊就诊检查的患者中选取宫颈液基细胞学检查 (TCT) 为阳性的患者作为观察对象, 共计 525 例, 并对以上患者分别行 HPV-DNA 检测、HPV-E6 蛋白检测及宫颈活组织检查, 比较 HPV-DNA 及 HPV-E6 蛋白两种单独检测及联合检测对于宫颈癌筛查的临床价值。**结果** TCT 阳性的患者中, 375 例为宫颈正常或宫颈炎, 134 例为上皮内瘤变, 14 例为宫颈癌。HPV-DNA 检测出的阳性率在宫颈癌前病变中均显著高于 HPV-E6 蛋白检测法 ( $P < 0.05$ )。宫颈癌的检测率均为 100.0%。在上皮内瘤变和宫颈癌的检出率比较中, 3 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中联合检测阳性率高于 HPV-DNA 及 HPV-E6 蛋白单独检测。**结论** 随着宫颈病变程度的加重, 检测的阳性率也逐渐升高, HPV-DNA 检测具有较高的灵敏度, HPV-E6 蛋白检测有较高的特异度, 二者联合检测可提高宫颈病变检出的灵敏度。

**关键词:** HPV-DNA; HPV-E6 蛋白检测; 宫颈癌; 筛查

**中图分类号:** R 737.33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2017)07-074-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201707020

## Value of HPV-DNA combined with HPV-E6 protein in screening of cervical cancer

ZHANG Jianhua, ZHAO Zongxia, ZHANG Jin

(Department of Gynecology and Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of  
Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi, 710038)

**ABSTRACT: Objective** To explore the value of HPV-DNA combined with HPV-E6 protein in the detection of cervical cancer. **Methods** A total of 525 patients with positive TCT were selected and treated with HPV-DNA detection, HPV detection of E6 protein and cervical biopsy. Value of HPV-DNA and HPV-E6 proteins single application and combined detection for cervical cancer screening was compared. **Results** In the patients with positive TCT, 375 cases were normal or cervicitis, 134 cases were intraepithelial neoplasia, and 14 cases were cervical cancer. The positive rate of HPV-DNA was significantly higher than that of HPV-E6 protein in cervical precancerous lesions ( $P < 0.05$ ). The detection rate of cervical cancer was 100%. In comparison of the detection rate of intraepithelial neoplasia and cervical cancer, there were significant differences between the three groups ( $P < 0.05$ ), and the positive rate of combined detection was higher than that of HPV-DNA and HPV-E6 protein. **Conclusion** With the increasing severity of cervical lesions, the positive detection rate increases gradually. HPV-DNA has higher detection sensitivity, and detection of HPV-E6 protein has high specificity. The combined detection can improve the sensitivity of cervical lesions.

**KEY WORDS:** HPV-DNA; HPV-E6 protein detection; cervical cancer; screening

宫颈癌属于女性常见的恶性肿瘤疾病之一, 近年来该病发病率呈现上升趋势和年轻化, 已严重威胁女性的生命健康<sup>[1]</sup>。宫颈癌的主要治疗在于预防, 早期发现并采取必要的措施是治疗宫颈癌的重要手段, 也是降低宫颈癌患者发病率及

死亡率的重要途径<sup>[2]</sup>。目前临床上关于宫颈癌发病的重要致病因素报道较多, 但最为主要的致病因素仍然以高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 为主<sup>[3]</sup>。中国已逐步加强对于宫颈癌的筛查工作, 其中以 HPV-DNA 检测作为重要的辅助手段, 然

而 HPV-DNA 在凋亡细胞及细胞碎屑中也可表达,故单纯的采用 HPV-DNA 检测有可能造成宫颈病变的过度治疗<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>发现, HPV-E6 基因能够抑制肿瘤抑制因子 p53 的凋亡作用,可导致 HPV 癌蛋白的表达,在抑制细胞凋亡、促进肿瘤表达等方面起到至关重要的作用。本文通过比较 HPV-DNA 与 HPV-E6 蛋白联合检测在正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的检出率,评价其在宫颈癌筛查中的灵敏度及特异度,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月—2015 年 3 月来本院门诊就诊检查的患者中宫颈液基细胞学检查(TCT)为阳性(以无明确意义的非典型细胞的改变及其以上者判断为细胞学结果阳性)的患者作为观察对象,共计 525 例。年龄 20~85 岁,平均年龄(42.5 ± 12.5)岁,对所有患者均行 HPV-DNA 检测、HPV-E6 蛋白及宫颈活组织检查,最终诊断以病理结果为准。所有患者均签署知情同意书。纳入标准:① 所有患者自愿行宫颈癌筛查;② 所有患者否认宫颈癌病史;③ 患者近期至少 1 周内无性生活,1 年内未行宫颈活检;④ 患者近期无阴道感染史,未行阴道及宫颈操作或治疗史;⑤ 检查期间月经未来潮。排除标准:患者有自身免疫性疾病,自身合并有严重心、肝、肾功能障碍,无性生活史,既往有宫颈癌病史或合并有恶性肿瘤病史,既往行全子宫切除术或治疗史。

### 1.2 方法

所有患者仰卧于妇科专用检查床上,用阴道内窥器充分暴露宫颈,并用无菌纱布擦净宫颈口分泌物。使用 TCT 采样专用宫颈刷,沿宫颈鳞柱状交界部位顺序旋转 10 圈,并将采集的脱落细胞

装在专用固定液的收集瓶内,收集完毕后,填写患者相关信息送病理科待检。HPV-DNA 采样使用专用采样刷,沿宫颈鳞柱状交界部位顺序旋转 5 圈,将采集的脱落细胞装在含有保存液的 HPV-DNA 专用采样管内,收集完毕后,填写患者相关信息送病理科待检。HPV-E6 蛋白采样使用专用棉签,沿宫颈鳞柱状交界部位刷取脱落细胞,并置于干冻管中,送实验室冻存并检测。本次诊断结果以病例检查结果为金标准,525 例中 TCT 检查阳性的患者中有 375 例患者病理结果提示宫颈正常或宫颈炎;136 例患者病理结果提示宫颈上皮内瘤变,其中 CIN I 70 例、CIN II 40 例、CIN III 26 例;14 例病理结果诊断为宫颈癌。所有病理诊断结果均由病理科的病理技师和病理医师完成。

## 2 结果

### 2.1 单独使用 HPV-E6 蛋白、HPV-DNA 与联合检测病理结果的比较

经病理科组织病理学检查结果确诊的上皮内瘤变(CIN I、CIN II、CIN III)及宫颈癌共 150 例, HPV-DNA 阳性率分别为 87.1%、90.0%、88.5%、100.0%。HPV-E6 蛋白阳性率分别为 48.6%、55.0%、84.6%、100.0%。二者联合阳性率分别为 91.4%、92.5%、100.0%、100.0%。对以上 4 种病理结果进行分析、比较,发现随着宫颈病变程度的加重,检测的阳性率也逐渐升高,其中 HPV-DNA 检测出的阳性率在宫颈癌前病变中均显著高于 HPV-E6 蛋白检测法( $P < 0.05$ )。宫颈癌的检测率均为 100.0%,无 1 例漏诊。病理阳性者中, HPV-DNA、HPV-E6 蛋白及二者联合检测在上皮内瘤变和宫颈癌的检出率比较中,3 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中联合检测阳性率高于 HPV-DNA 及 HPV-E6 蛋白单独检测。见表 1。

表 1 单独使用 HPV-E6 蛋白、HPV-DNA 与联合检测病理结果的比较[n(%)]

检测指标	病理结果				
	CIN I (n=70)	CIN II (n=40)	CIN III (n=26)	宫颈癌(n=14)	合计(n=150)
HPV-DNA 阳性	61(87.1)	36(90.0)	23(88.5)	14(100.0)	134(89.3)
HPV-E6 蛋白阳性	34(48.6)	22(55.0)	22(84.6)	14(100.0)	92(61.3)
两者联合阳性	64(91.4)	37(92.5)	26(100.0)	14(100.0)	141(94.0)

### 2.2 单独使用 HPV-E6 蛋白、HPV-DNA 与联合检测相关评价指标的对比分析、比较 HPV-DNA、HPV-E6 蛋白与联合

检测的灵敏度、特异度、漏诊率、误诊率,发现 HPV-DNA 灵敏度高于 HPV-E6 蛋白检测,漏诊率少, HPV-E6 蛋白检测特异度高达 90.7%,但灵

敏度相对较低,仅为 61.3%,漏诊率较高,较 HPV-DNA 检测方法差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合检测相对于单独检测稍提高灵敏度,降低了漏诊率。见表 2。

表 2 单独使用 HPV-DNA、HPV-E6 蛋白与联合检测  
相关评价指标的对比 %

检测指标	灵敏度	特异度	漏诊率	误诊率
HPV-DNA 阳性	89.3	20.7	6.7	79.3
HPV-E6 蛋白阳性	61.3	90.7	38.7	9.3
两者联合阳性	94.0	20.7	6.0	79.3

### 3 讨论

宫颈癌在妇科恶性肿瘤发病率中位居第 2 位,该病属于渐进性疾病,宫颈上皮内瘤变是发展为宫颈癌的必经之路,而由上皮内瘤变发展为宫颈癌是一个较为漫长的过程,因此对于预防宫颈癌发生的患者来说,早期诊治是预防发生的宫颈癌的重要措施<sup>[6]</sup>。近年来关于宫颈癌发病因素最重要的因素之一就是 HPV 感染,检测 HPV 的方法是普遍用于筛查宫颈癌的重要措施<sup>[7]</sup>。该检测方法敏感度较高,可重复性好,对于低级别的 CIN 特异度高。由于 HPV-DNA 在坏死及凋亡细胞中也可被表达,对于区分是宫颈炎还是宫颈癌较为受限,因此在筛查后会造过度诊治的可能,对患者造成不可预估的伤害<sup>[8]</sup>。为了提高筛查宫颈癌及癌前病变的特异度,研究<sup>[9]</sup>发现 HPV-E6 是导致宫颈癌及其癌前病变的主要基因,HPV-E6 蛋白的表达与病情的严重程度呈正比。

本研究探讨 HPV-DNA 检测及 HPV-E6 蛋白检测两种单独检测与联合检测应用于筛查宫颈癌的价值。结果发现,TCT 阳性的患者中 375 例为子宫颈正常或宫颈炎,134 例为上皮内瘤变,14 例为宫颈癌。HPV-DNA 检测出的阳性率在宫颈癌前病变中均显著高于 HPV-E6 蛋白检测法( $P < 0.05$ )。宫颈癌的检测率均为 100.0%,无 1 例漏诊。在上皮内瘤变和宫颈癌的检出率比较中,3 组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中联合检测阳性率高于 HPV-DNA 及 HPV-E6 蛋白单独检测。HPV-DNA 灵敏度高于 HPV-E6 蛋白检测,漏诊率少,HPV-E6 蛋白检测特异度高达 90.7%,但灵敏度相对较低,仅为 61.3%,漏诊率较高,较 HPV-DNA 检测方法有显著差异( $P < 0.05$ )。随着宫颈癌的程度的加重,两种检测联合检测的阳性率也呈上升趋势<sup>[10]</sup>。该结果也从侧

面反映出,宫颈癌的发生、发展与 HPV 的感染关系密切,因此临床上在筛查宫颈癌时,尤其要着重检测 HPV<sup>[12]</sup>。有报道<sup>[13]</sup>指出,HPV 感染的阳性率与宫颈病变的程度平行,在宫颈癌筛查的早期,检测 HPV 感染具有重要的意义。尽管 HPV-DNA 检测操作简单,可重复性好,灵敏度高,但也存在不足之处,由于该检测特异度低,会导致误诊率的增高,在一定程度上会发生过度治疗的可能,因此,结合其他辅助检查,帮助提高宫颈病变的特异度显得尤为重要<sup>[14]</sup>。本研究发现 HPV-DNA 检测的灵敏度高,特异度低,HPV-E6 蛋白检测特异度高,但灵敏度较低。因此采用联合检测,可进一步降低漏诊率,且增加灵敏度,在临床上筛查宫颈癌时具有较高的参考价值。

### 参考文献

- [1] 魏萌. 探讨人乳头瘤病毒 DNA 分型检测联合宫颈液基薄层细胞学检查在宫颈癌筛查诊断中的研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(16): 3264-3266.
- [2] 郑丽桑, 吴燕茹, 王瑜. 宫颈脱落细胞 HPV DNA 及 HPV L1 蛋白检测的临床意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(05): 107-110, 114.
- [3] 李剑, 曲芃芃. HPV E6/E7 mRNA 与 HPV DNA 检测在宫颈癌早期筛查中的临床价值[J]. 天津医药, 2016, 44(04): 466-469.
- [4] 陆建华. 优化护理对宫颈癌术后常见并发症及生活质量的影响[J]. 贵州医药, 2016, 40(9): 1005-1006.
- [5] 夏作利, 陈国荣, 潘丹, 等. HPV E6/E7 联合液基细胞学检查在宫颈癌前病变筛查中的意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(18): 3053-3056.
- [6] 蒙志平, 黎勇明, 杨玲, 等. HPV DNA 和 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的应用价值探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 76-79.
- [7] 周星, 刘丽华, 张金库, 等. 宫颈脱落细胞 HPV E6/E7 mRNA、HR-HPV DNA 在宫颈病变筛查中的应用[J]. 山东医药, 2014, 54(06): 54-56.
- [8] 吴慧卿, 叶凤如, 黄玉玲, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测在年轻女性宫颈癌筛查及宫颈疾病诊治中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(14): 2817-2819.
- [9] 杨炳, 孙丽君, 刘经纬, 等. 人乳头瘤病毒 16、18 与宫颈癌及宫颈上皮内瘤变关系的研究[J]. 贵州医药, 2006, 30(10): 870-872.
- [10] 刘汉忠, 杨继洲, 肖兰, 等. 液基细胞学检查联合人乳头瘤病毒基因分型检测在宫颈癌筛查中的应用[J]. 实用临床医药杂志 2013, 17(9): 44-46.
- [11] 雷慧, 王建军, 童晓文. 宫颈癌中新辅助化疗的意义[J]. 外科研究与新技术, 2013, 2(03): 189-192.
- [12] 谢旺凯, 王慧静, 肖兰兰, 等. 宫颈肿瘤组织高危型 HPV 新分型检测方法的建立及应用[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(11): 889-894.
- [13] 张珊, 官海涟, 丁锦红, 等. 宫颈癌及其癌前病变的分子标志物临床应用进展[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(07): 503-506.
- [14] 连兴刚. HPV E6 蛋白与宫颈 HPV 持续感染及宫颈癌发病的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(14): 2237-2240.